

FOOD-LIKE DRUG

(15)

Patent Number: EP0722721, A4, B1
Publication date: 1996-07-24
Inventor(s): FUSEJIMA YASUTOYO (JP); IKEDA MASAYUKI (JP); SUZUKI TOSHIYUKI (JP)
Applicant(s): FREUNT IND CO LTD (JP)
Requested Patent: JP8026976
Application Number: EP19940923075 19940804
Priority Number (s): WO1994JP01293 19940804; JP19940169328 19940721
IPC Classification: A61K9/48
EC Classification: A61K9/00M18B
Equivalents: DE69430580D, DE69430580T, US5939097, WO9603118
Cited patent(s):

Abstract

A food-like drug comprising a seamless capsule in which efficacious constituents are encapsulated and at least one of gel or high-viscosity liquid characterized in that the grain diameter (d) of the seamless capsule is in a range of 0.5 to 5mm, that the relationship between the membrane thickness (θ) and the grain diameter (d) of the seamless capsule is in a range of 0.01d

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-26976

(43) 公開日 平成8年(1996)1月30日

(51) Int.Cl.⁵

A 6 1 K 9/48

識別記号

庁内整理番号

E

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平6-169328

(22) 出願日 平成6年(1994)7月21日

(71) 出願人 000112912

フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号

(72) 発明者 伏島 靖豊

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ

ロイント産業株式会社内

(72) 発明者 池田 雅行

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ

ロイント産業株式会社内

(72) 発明者 鈴木 敏行

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ

ロイント産業株式会社内

(74) 代理人 弁理士 筒井 大和 (外2名)

(54) 【発明の名称】 食品状医薬品

(57) 【要約】

【目的】 幼児、虚弱者、病弱者、老人などでも容易に嚥下することができ、しかも薬効成分が漏出する虞れがなく安心して服用することのできる医薬品を提供する。

【構成】 薬効成分を封入したシームレスカプセルと、ゲルまたは高粘度液体の少なくとも一方とからなる食品状の医薬品において、シームレスカプセルは、その粒径 (d) が0.5～5mmの範囲にあり、かつその膜厚 (θ) と粒径 (d) とが $0.01d \leq \theta \leq 0.05d$ の関係にあり、さらにその長径と短径との比 (ρ) が1.3以下であることを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬効成分を封入したシームレスカプセルと、ゲルまたは高粘度液体の少なくとも一方とからなり、前記シームレスカプセルは、その粒径(d)が0.5～5mmの範囲にあり、かつその膜厚(θ)と粒径(d)とが $0.01d \leq \theta \leq 0.05d$ の関係にあり、さらにその長径と短径との比(ρ)が1.3以下であることを特徴とする食品状医薬品。

【請求項2】 前記シームレスカプセルの粒径(d)が0.8～4mmの範囲にあることを特徴とする請求項1記載の食品状医薬品。

【請求項3】 前記シームレスカプセルの膜厚(θ)と粒径(d)とが $0.012d \leq \theta \leq 0.045d$ の関係にあることを特徴とする請求項1または2記載の食品状医薬品。

【請求項4】 前記シームレスカプセルの長径と短径との比(ρ)が1.2以下であることを特徴とする請求項1、2または3記載の食品状医薬品。

【請求項5】 前記シームレスカプセルの長径と短径との比(ρ)が1.15以下であることを特徴とする請求項1、2または3記載の食品状医薬品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、経口医薬品に関し、詳しくは新規な経口投与形態を有する食品状医薬品に関するものである。

【0002】

【従来の技術】医薬品にはその用途に応じて種々の剤形があり、経口投与のための薬剤についても、日本薬局方に液剤9種類、固形製剤7種類、計16種類の剤形が記載されている。

【0003】これらの剤形うち、液剤は容易に服用できる利点があるものの、水分や空気中の湿気によって分解され易い医薬品には適用できないこと、腸溶性製剤や徐放性製剤などドラッグ・デリバリー・システム(DDS)を指向した製剤を作ることができないこと、異味や異臭をマスクすることが困難なことなどの理由から、その用途は極めて制約される。

【0004】また、7種類挙げられている固形製剤のうち、固体状で嚥下する剤形は基本的に散剤、顆粒剤、丸剤、錠剤およびカプセル剤の5種類であり、特に顆粒剤、錠剤およびカプセル剤は、これらに様々な剤形設計を施すことによって、液剤の場合に列挙したような欠点を回避した製剤を得ることができるため、現在広く利用されている。

【0005】上述した各種固形製剤は、通常、水や湯などを用いて嚥下するのであるが、この嚥下は健康人にとっても常に容易、円滑なものとは限らない。例えば散剤や顆粒剤は、往々咽喉に付着したり、苦味などの異味を感じたり、むせたりすることがある。また、丸剤、錠

剤、カプセル剤などは、その大きさ、表面の平滑性あるいは水分の吸収性などの如何によっては、嚥下に困難を感じることは日常経験するところである。

【0006】この固形製剤の嚥下は、幼児、虚弱者、病弱者、老人などにとっては健康人よりも遙かに困難な作業であって、水を使用して服用しようとしても、水のような流動性の高いものではむせて円滑に嚥下できなかったり、あるいは水だけが嚥下され、固形製剤が口の中に残ったりすることが多い。

【0007】服用者が普通の方法で嚥下できないときは砕いて服用するより仕方がないが、錠剤などを粉碎すると隠蔽してある異味・異臭が開放され、また、腸溶剤や徐放剤などについては、砕いてしまえば本来の機能が達成できないばかりか、副作用の虞れも生じるため、好ましい方法とは言えない。

【0008】医薬品は、健康人よりも上記したような嚥下に困難を伴う人達が服用する場合が多く、しかも今後高齢者の増加が著しくなると、固形製剤の服用の困難性に対してこれを単に特殊な場合として無視することは許されず、普遍的な問題として対応することが必要になってくる。すなわち、今後は従来のように医薬品の効果に関する機能だけでなく、服用の容易性をも追求した固形製剤を開発することが社会的な要請となる情勢にある。

【0009】そこで、本発明者らは、さきに薬効成分を封入したシームレスカプセルと、ゲルまたは高粘度液体の少なくとも一方とからなる易嚥下性医薬品を提案した(特開平5-139958号公報)。この発明は、幼児、虚弱者、病弱者、老人などでも容易に嚥下することのできる新規な経口投与形態の医薬品を提供した点で極めて有用なものであった。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】ところが、上記易嚥下性医薬品は、時としてシームレスカプセルと、ゲルまたは高粘度液体とを混合する際や、この混合物の保存中あるいはこれを服用する際などにシームレスカプセルが破損し、内封されている薬効成分が漏出して服用者に苦みなどの異味を感じさせることがある、という不具合があった。

【0011】そこで、本発明者らは、経口投与形態の医薬品として使用した場合にシームレスカプセルが破損しないための条件を鋭意研究した結果、本発明に到達したものである。

【0012】本発明の目的は、幼児、虚弱者、病弱者、老人などでも容易に嚥下することができ、しかも薬効成分が漏出する虞れがなく安心して服用することのできる食品状の医薬品を提供することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明は、薬効成分を封入したシームレスカプセルと、ゲルまたは高粘度液体の少なくとも一方とからなる食品状医薬品であって、上記

3

シームレスカプセルの粒径 (d) が0.5～5mmの範囲にあり、膜厚 (θ) と粒径 (d) とが $0.01d \leq \theta \leq 0.05d$ の関係にあり、長径と短径との比 (ρ) が1.3以下となっているものである。

【0014】本発明において、シームレスカプセルの粒径 (d) とは、その長径と短径との平均値である。この値が0.5mm未満の場合は、内容量に対する皮膜の割合が大きくなるため、所定量の薬物を投与するのに大量のカプセルが必要となるばかりか、シームレスカプセルの製造コストが高いことからコストの面でも不利となる。他方、シームレスカプセルの粒径 (d) が5mmを超えると嚥下が困難となるので実用的でない。

【0015】また、シームレスカプセルの膜厚 (θ) が粒径 (d) の0.01倍 (例えば粒径が1mmのとき、膜厚が10μm) に満たない場合は膜の強度が弱くなるため、ゲルや高粘度液体と混合して皮膜が膨潤した際に膜が破れて服用前に内容物が漏出する虞れがある。

【0016】他方、膜厚 (θ) が粒径 (d) の0.05倍を超えると内容量に対する皮膜の割合が大きくなるため、前述した粒径 (d) が0.5mm未満の場合と同様の問題が生じる。また、服用後、消化器官内での溶解に長時間を要するため、この点からも好ましくない。なお、シームレスカプセルの膜厚 (θ) は、その粒径 (d) と、内容物を除去して皮膜のみとしたときの重量とから計算して求めるのがよい。

【0017】さらに、シームレスカプセルの長径と短径との比 (ρ) が1.3を超えると、これに伴って膜厚の不均一性が大きくなるために、局所的に膜の薄い箇所が生じ、前述したシームレスカプセルの膜厚 (θ) が粒径 (d) の0.01倍に満たない場合と同様な問題が生じる。従って、特に粒径が2mmを超えるようなものは、この比 (ρ) を1.2以下、さらに好ましくは1.15以下とすることが望ましい。

【0018】シームレスカプセルの長径と短径との比 (ρ) は、例えばシームレスカプセルを平坦な台の上に置いて上方から写真撮影したものを拡大し、その最大径と最小径とを測定するなどの方法によって求めることができる。

【0019】本発明の医薬品に用いるシームレスカプセルは、外層をゼラチンや寒天などで形成し、例えば多重ノズルから、封入すべき薬効成分と皮膜剤あるいはこれに加えて中間層材料などの溶液を硬化液中に噴出して球状に硬化させることにより、粒径0.5～5mm、特に0.8～4mm程度のものを容易に製造することができる。

【0020】しかし、上記のような方法で製造したシームレスカプセルは、その製造条件によっては、膜厚と粒径との関係や長径と短径との比が前述した範囲から外れたものも出てしまうことがある。従って、膜厚と粒径との関係や長径と短径との比が前述した範囲内にあるものを効率よく製造するためには、例えば特開平5-13

4

8012号公報や特開平5-200274号公報に開示されている製造装置を用いて製造したり、あるいは特開平6-134292号公報に開示されている方法にさらに適切な処方と製造条件とを加えて製造したりするなど、良好な粒子形状となるように充分留意して製造する必要がある。

【0021】このような粒子形状のシームレスカプセルは、その外層材質のためにゲルや高粘度液体との親和性がよく、しかも水で表面が膨潤気味となるために平滑性が増す結果、ゲルや高粘度液体と共に違和感なく、かつ殆ど咀嚼を必要とすることなく嚥下し得るという長所がある。

【0022】本発明の医薬品に用いるゲルは、広義のゲルの範疇に入るもの、すなわちコロイド粒子または高分子溶質が相互作用のために独立した運動性を失って集合した構造を有し、固化した状態のもの (共立出版、「化学大辞典」参照) であればよい。

【0023】具体的には、①寒天、水ようかんなどの寒天ゲル、②ジャム、マーメレードなどのペクチンゲル、③こんにゃく、しらたきなどのマンナンゲル、④ゼリー、煮ごりなどのゼチランゲル、⑤カスタードプリン、茶碗蒸し、卵豆腐、豆腐、ヨーグルトなどの蛋白質ゲル、⑥葛 (くず) などの澱粉ゲル、⑦その他、カラギーナン、キサンタンガム、グアーガム、タマリンド、ファセラン、マルメロ抽出物、カードランなどのゲルのような可食性の各種ゲルが例示される。

【0024】また、本発明の医薬品に用いる高粘度液体としては、葛湯、水飴、蜂蜜などのような溶液、カスタードクリーム、ショートニング、チョコレートペースト、ピューレ、ケチャップ、マヨネーズなどのようなペースト状のエマルジョンないし懸濁液が例示される。

【0025】本発明の医薬品に用いるゲルや高粘度液体は、少なくとも可食性であることが必要であり、さらに食感、味、匂いなどが喫食に適し、かつ咀嚼を殆ど必要とせずに容易に嚥下できる食品状に加工して用いる。

【0026】上述したゲルや高粘度液体は、それぞれ単独で用いてもよく、あるいは二種またはそれ以上を適宜混合して用いてもよい。さらに、他の成分として、消化器の保護剤、栄養補給剤、消化酵素などのような補助的薬効成分などを添加してもよい。

【0027】本発明の医薬品は、シームレスカプセルと、ゲルまたは高粘度液体とをあらかじめ混合しておくか、あるいは服用時にこれらを混合することによって調製することができる。服用時に混合する方法の一つとして、粉粒体、成形物などに水や牛乳などの液体を加えて所望のゲルや高粘度液体を調製する方法がある。この方法は、特に貯蔵・携帯に便利である。

【0028】本発明の医薬品によれば、薬効成分を含有するシームレスカプセルがゲルまたは高粘度液体に包み込まれて口中で分離せず、またゲルや高粘度液体は流動

性が水よりも小さくてむせることもなく、その平滑性によって固形製剤を咀嚼することなく容易に嚥下することができるという優れた効果が得られる。特に、ゲルや高粘度液体が食品であるときは医薬の服用感がなく、デザートや副食品として喫食できるので、幼児、虚弱者、病弱者、老人などにとって医薬の服用が極めて容易になる。

【0029】さらに、本発明の医薬品によれば、シームレスカプセルとゲルまたは高粘度液体とを混合する際や、この混合物の保存中あるいはこれを服用する際にシームレスカプセルが破損して内封されている薬効成分が漏出するといった不具合を確実に防止することができるので、苦みなどの異味を感じることなく安心して服用することができるという優れた効果が得られる。

【0030】

表1

区分	シームレスカプセル						ゲルまたは高粘度液体	性 能		
	径 (mm)	厚 (mm)	容積 (mm ³)	カプセル材	内容物			破損 個数	嚥下 性	備 考
実 施 例	1	0.8	1.18	0.012	ゼラチン	菜種油	ゼリー	0	◎	
	2	1.0	1.10	0.040	ゼラチン	菜種油	プリン	0	◎	
	3	1.0	1.08	0.015	ゼラチン	菜種油	チョコレートペースト	0	◎	
	4	1.2	1.13	0.025	寒 天	65%のシロップ	葛 湯	0	◎	
	5	2.0	1.12	0.060	ゼラチン	ビタミンE	チョコレートペースト	0	◎	
	6	3.0	1.12	0.040	ゼラチン	ビタミンE	プリン	0	◎	
	7	4.0	1.10	0.080	寒 天	大豆油	ゼリー	0	○	
	8	3.0	1.25	0.040	ゼラチン	ビタミンE	プリン	1	◎	

【0034】

【表2】

*【実施例】以下、本発明の実施例を詳細に説明する。

【0031】シームレスカプセルとゲルまたは高粘度液体とを混合して下記の表1に示す8種の薬剤（実施例1～8）を調製し、その性能を調べた。また、比較のため、表2に示す6種の薬剤（比較例1～6）と表3に示す4種の薬剤（比較例7～10）とを調製してその性能を調べた。

【0032】シームレスカプセルは、薬効成分20mgを10%含む溶液として封入すると仮定し、粒径5.2mm-2粒、4mm-4粒、3mm-10粒、2mm-33粒、1.2mm-約150粒、1mm-約300粒を、ゲルまたは高粘度液体と混合した。結果を表1～表3に示す。

【0033】

【表1】

表2

区 分	No.	シームレスカプセル				ゲルまたは 高粘度液体	性 能			
		d (mm)	ρ	G (mm)	カプセル材		内容物	破損 個数	嚥下 性	備 考
比 較 例	1	1.0	1.42	0.040	ゼラチン	菜種油	ブリン	7	◎	内容物漏出
	2	1.0	1.16	0.008	ゼラチン	菜種油	ブリン	9	◎	内容物漏出
	3	2.0	1.08	0.015	ゼラチン	ビタミンE	チョコレートペースト	15	◎	内容物漏出
	4	3.0	1.10	0.025	ゼラチン	ビタミンE	ブリン	12	◎	内容物漏出
	5	4.0	1.31	0.080	寒 天	大豆油	ゼリー	5	○	内容物漏出
	6	5.2	1.13	0.080	ゼラチン	大豆油	ブリン	0	×	

(注)

- (1). ρ (長径と短径の比) : 20ヶのシームレスカプセルの拡大写真をとり、各々の長径と短径の比を求めてその最大値を示す。
- (2). 破損個数 : ゲルまたは高粘度液体50ml中にシームレスカプセル20ヶを入れて、スプーンで強く攪拌して破損した個数を数えた。
- (3). 分離 : ゲルまたは高粘度液体50ml中にシームレスカプセル20ヶを入れて、スプーンで軽く混合した後、1時間後の状態を観察した。
- (4). 嚥下性 : 錠剤などの嚥下に困難を訴える老人6名にこれらを投与して服用の難易を判定した。
判定 : ◎良好 ○略良好 ×不可

【0035】

* * [表3]

表3

区分	No.	剤 形	ゲルまたは 高粘度液体	固形薬剤の 大きさ (mm)	判 定	備 考
		固形薬剤				
比較例	7	顆 粒	—	約1	△	2名やや嚥下に支障あり 4名不味を訴える 1名嚥下不能
	8	錠 剤	—	4	×	全員嚥下不能
	9	5号硬カプセル	—	5×11	×	1名嚥下に支障あり 5名嚥下不能
	10	散 剤	—	0.5以下	△	全員不快感を訴える 内1名吐き出す

判定 : △不良 ×不可

【0036】

【発明の効果】本発明の食品状医薬品によれば、固形製剤を咀嚼することなく容易に嚥下することができるので、健康人にとってはもちろんのこと、幼児、虚弱者、病弱者、老人などにとっても医薬の服用が極めて容易になるという優れた効果が得られる。

【0037】また、本発明の食品状医薬品によれば、シームレスカプセルが破損して内封されている薬効成分が漏出するといった不具合を確実に防止することができるので、苦みなどの異味を感じることなく安心して服用することができるという優れた効果が得られる。